FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1953 N° .....

THÈSE 430

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Mme VILLEREY née GROSS Paulette

NÉE LE 21 MAI 1925 A COLMAR (Haut-Rhin)

Présentée et soutenue publiquement le .....

LES DIFFICULTÉS DU DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE DES ICTÈRES INFECTIEUX

Président: M. le Professeur H. BÉNARD

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : V I L L E R E Y

Prénoms : Paulette Anne-Marie

(éventuellement)
Nom de jeune fille : née GROSS

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

VILLEREY (Paulette-née GROSS)-Difficultés du diagnostic etiologique des ictères infectieux- Paris,1953,ronéo in 4°,45 p.,5 pl.h.t. (Th.méd. (Et.) Paris, 1953- N°)

VILLEREY (Paulette-née GROSS)-Difficultés du diagnostic etiologique des ictères infectieux Paris, 1953, ronéo in 4°, 45 p.,5 pl. h.t. (Th.méd. (Et.) Paris, 1953 - N°)

VILLEREY (Paulette-née GROSS)-Difficultés du diagnostic etiologique des ictères infectieux - Paris, 1953, ronéo in 4°, 45 p., 5 pl.h.t. (Th.méd. (Et.) Paris, 1953 - N°)

VILLEREY (Paulette-née GROSS) - Difficultés du diagnostic etiologique des ictères infectieux- Paris, 1953, ronéo in 4°, 45 p., 5 pl. h.t. (Th.méd.(Et.) Paris, 1953 - N°)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1953 N° .....

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Mme VILLEREY née GROSS Paulette

NÉE LE 21 MAI 1925 A COLMAR (Haut-Rhin)

Présentée et soutenue publiquement le .....

LES DIFFICULTÉS DU DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE DES ICTÈRES INFECTIEUX

Président: M. le Professeur H. BÉNARD

Digitized by the Internet Archive
in 2026

BIBLIOTHEEK
LEIDEN

https://archive.org/details/IA41552217_0016

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Doyen Honoraire : M. BAUDOIN

Professeurs Honoraires : MM. Baudoin, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Gougerot (H.), Guillain, Harvier, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemaître, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

Doyen ..... : M. Léon BINET, Membre de l'Institut

Assesseur .. : M. Jean VERNE

I. Professeurs

- Anatomie		M. OLIVIER E.
- Anatomie pathologique		M. DELARUE A.
- Bactériologie		M. GASTINEL P.
- Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports		M. CHAILLEY-BERT P.
- Biologie médicale		M. VERNE J.
- Cancérologie médicale et sociale .		M. HUGUENIN R.
- Carcinologie		M. OBERLING C.
- Chimie médicale		M. POLONOVSKI M.
- Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu	M. BROCQ P.
	Saint-Antoine	M. CADENAT F.
	Salpêtrière	M. MONDOR H.
	Cochin	M. QUENU J.
- Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique		M. MERLE d'AUBIGNE R.
- Clinique de cardiologie		M. DONZELOT E.
- Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie		M. FEVRE M.
- Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire		M. MONOD R.
- Clinique de la tuberculose		M. BERNARD E.
- Clinique de neuro-chirurgie		M. PETIT-DUTAILLIS D.
- Clinique de puériculture		M. LELONG M.
- Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		M. DEGOS R.
- Clinique des maladies du sang		M. CHEVALLIER P.
- Clinique des maladies du système nerveux		M. ALAJOUANINE T.
- Clinique des maladies des enfants.		M. DEBRE R.
- Clinique des maladies infectieuses		M. MOLLARET P.
- Clinique des maladies mentales et de l'encéphale		M. DELAY J.

- Clinique gynécologique		M. FUNCK-BRENTANO P.
- Cliniques médicales	(Hôtel-Dieu	M. BENARD H.
	(Bichat	M. LAROCHE G.
	(Cochin	M. MOREAU R.
	(Pitié	M. LIAN C.
- Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique		M. JUSTIN-BESANCONL.
- Clinique médicale propédeutique		M. [illegible]TEUR VALLERY-RADOT L.
- Cliniques obstétricales	(Tarnier	M. LANTUEJOUL P.
	(Baudelocque	M. LEVY-SOLAL E.
	(Port-Royal	M. LACOMME M.
- Clinique ophtalmologique		M. VELTER E.
- Clinique oto-rhino-laryngologique ..		M. AUBIN A.
- Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)		M. RICHET C.
- Clinique psychiâtrique infantile ...		M. HEUYER C.
- Clinique rhumatologique		M. COSTE F.
- Clinique stomatologique		M. DECHAUME M.
- Clinique thérapeutique chirurgicale.		M. SENEQUE J.
- Clinique thérapeutique médicale		M. CHABROL
- Clinique urologique		M. FEY B.
- Embryologie		M. GIROUD A.
- Génétique		M. LAMY M.
- Histoire de la médecine et de la chirurgie		M. MOUQUIN M.
- Histologie		M. CHAMPY C.
- Hygiène et clinique de la première enfance		M. CATHALA J.
- Hygiène et médecine préventive		M. JOANNON C.
- Médecine du Travail		M. DESOILLE H.
- Médecine légale		M. PIEDELIEVRE R.
- Parasitologie et histoire naturelle médicale		M. GALLIARD H.
- Pathologie chirurgicale		M. De GAUDART D'ALLAINES F.
- Pathologie exotique		M. LAVIER G.
- Pathologie expérimentale et comparée		M. LEMAIRE A.
- Pathologie médicale		M. BARIETY M.
- Pathologie et thérapeutique générales		M. De GENNES L.
- Pharmacologie et matière médicale ..		M. HAZARD R.
- Physico-chimie médicale (Chaire à titre personnel)		M. DOGNON A.
- Physiologie		M. BINET L.
- Physique médicale		M. STROHL A.
- Radiologie médicale		M. DESGREZ H.
- Technique chirurgicale		M. MOULONGUET P.
- Thérapeutique		M. TURPIN R.

Professeurs sans chaire - Maîtres de Conférences-Agrégés et Agrégés

Anatomie	M. CORDIER J.C. Pr.s.ch. M. DEBEYRE J. M. DELMAS A.
Anatomie pathologique.....	M. GAUTHIER-VILLARS Melle P. - Pr.s.ch. M. BUSSER F.
Bactériologie	M. FASQUELLE R. M. NEVOT A.
Biologie médicale	M. BOURLIERE F.
Chimie médicale	M. ETTORI J.-Pr.s.ch. M. JAYLE M.F.-Pr.s.ch. M. SCHAPIRA G.
Dermato-Syphiligraphie	N.....
Histologie	M. BULLIARD H.-Pr.s.ch. M. COUJARD R. M. DESCLAUX P.
Hydrologie	M. DEBRAY C.
Hygiène	M. BOYER J. M. DEPARIS M.
Médecine légale	M. DEROBERT L. M. GAULTIER J.
Neurochirurgie	N.....
Neurologie	M. SEZE (S.de)
Obstétrique	M. GRASSET J. M. LEPAGE F. M. MAYER M. M. MERGER R. M. RAVINA J. M. VARANGOT J.
Ophtalmologie	M. OFFRET G. M. DESVIGNES P.
Oto-rhino-laryngologie	M. HALPHEN E.-Pr.s.ch. M. MADURO R.
Parasitologie	M. BRUMPT L.
Parasitologie coloniale ff	M. CHABAUD

Pathologie chirurgicale	M. ABOULKER P.
	M. BAUMANN J.
	M. GOSSET J.
	M. HUGUIER J.
	M. LAURENCE G.
	M. LEGER L.
	M. OLIVIER Cl.
	M. PADOVANI P.
	M. POILLEUX M.
	M. ROUX M.
	M. RUDLER J.C.
	M. VERNE J.M.
Pathologie expérimentale	M. MERKLEN P.
Pathologie médicale	M. BERNARD J.
	M. BOUDIN G.
	M. CASTAIGNE P.
	M. CONTE M.
	M. DECOURT J.
	M. DOMART A.
	M. DREYFUS Gilbert
	M. FAUVERT R.
	M. HAMBURGER J.
	M. KOURILSKY R.
	M. MILLIEZ P.
	M. PERRAULT M.
	M. RAMBERT P.
	M. THIEFFRY St.
	M. TURIAF J.
	N .....
	N .....
	N .....
Pédiatrie	M. LAPLANE R.
	M. MARIE J.
Pharmacologie	M^lle LEVY J.
	Pr. s. ch.
	M. CHEYMOL J.H.
	Pr. s. ch.
Physiologie	M. BARGETON D.
	M. PARROT J.L.
Physique médicale	M. DJOURNO A.
	M. GOUGEROT L.
Psychiâtrie	M. BARUK H.
Psychiâtrie infantile	M. MICHAUX L.
Stomatologie	M^me. CHAPUT A.
Thérapeutique	M. PERRAULT, chargé de l'enseignement
Urologie	M. KUSS R.

3. Professeurs Honoraires et Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens.

- M. BRINDEAU A. (Obstétrique)
- M. GATELLIER J. (Clinique chirurgicale)
- M. LE LORIER V. (Obstétrique)
- M. VAUDESCAL R. (Obstétrique)

4. Professeurs sans chaire et Agrégés chargés de cours de Clinique annexe à titre permanent.

Clinique chirurgicale	M. AMELINE A. M. MENEGAUX G. M. PATEL J. M. SICARD A.
Clinique médicale	M. BOULIN R. M. BROUET G. M. CACHERA R. M. GARCIN J.
Clinique médicale	M. HAGUENAU M. M. LENEGRE J. M. MARCHAL G. M. SOULIE E.
Clinique obstétricale	M. DIGONNET L. M. ECALLE G.
Clinique ophtalmologique	M. RENARD G.
Clinique urologique	M. COUVELAIRE R.

Secrétaire de la Faculté ..... M. MOREL J.

Secrétaire-Adjoint .....Mlle CHAINTREUIL G.

Bibliothécaire en Chef ..... Docteur HAHN A.

Bibliothécaires ..... M. DOUAN G.
Mlle DUMAITRE P.
Mlle GOICHON A.M.
Mlle LE NOIR G.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

en témoignage de mon affection et de ma profonde reconnaissance.

A MON MARI

A MA FILLE

témoignage de mon affection.

A MA SOEUR

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A notre Président de Thèse

Monsieur le Docteur Henri B E N A R D

- Professeur de la Chaire de Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu
- Médecin des Hôpitaux
- Membre de l'Académie de Médecine
- Officier de la Légion d'Honneur

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la Présidence de cette
Thèse,
témoignage de notre profonde
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur M. DEPARIS

- Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
- Médecin des Hôpitaux
- Chevalier de la Légion d'Honneur

qui nous a inspiré ce travail,

qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre respectueuse admiration.

Les

DIFFICULTES

du

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

des

ICTERES INFECTIEUX

Introduction

Le chapitre des ictères infectieux est certainement encore à l'heure actuelle, un des plus complexes de la pathologie.

Certes, le tableau clinique, l'évolution de la maladie, ainsi que certains examens de laboratoire, nous permettent d'établir le diagnostic d'ictère infectieux.

Par contre, il s'avère particulièrement difficile dans les conditions actuelles - et à part quelques cas exceptionnels - d'en déterminer exactement l'étiologie : nous n'avons pas, en effet, à notre disposition, les moyens propres qui pourraient nous fournir une réponse formelle.

Les développements qui vont suivre, auront pour objet, l'étude de ce problème.

o
o o

* * *

Devant un sujet atteint d'ictère, le problème de diagnostic qui se pose au clinicien est d'abord le suivant :

1°) S'agit-il d'un ictère par hyperhémolyse ?
(ictères hémolytiques)

2°) S'agit-il d'un ictère mécanique cholostatique ?
(ictères par rétention)

3°) S'agit-il d'un ictère hépatique ou ictère par hépatite ? (ictères infectieux)

Dans les deux premiers cas, il n'y a pas d'atteinte du tissu hépatique, d'où, pas de signes d'insuffisance hépatique. Mais la cellule hépatique peut être lésée secondairement, par rétention mécanique prolongée.

A l'opposé, dans les ictères infectieux, il y a toujours, à un degré variable, une atteinte du parenchyme noble du foie : insuffisance hépatique plus ou moins accentuée.

Le diagnostic d'ictère infectieux établi, quelle en est l'étiologie ? Tel est le problème.

==========

- LES ICTERES INFECTIEUX -

Le chapitre des ictères infectieux est actuellement encore en plein remaniement. La majorité des auteurs sont cependant d'accord pour classer dans ce groupe :

I - Les ICTERES SPONTANES à VIRUS comprenant :

- l'hépatite épidémique commune (appelée encore ictère catarrhal commun ou aussi ictère commun apyrétique) dont les diverses formes cliniques varient de l'ictère catarrhal prolongé jusqu'à l'ictère grave avec atrophie jaune aiguë du foie (Maladie de Rokitanski et Frérichs) pouvant se manifester sous forme :

  a) d'ictère grave suraigu, mortel en quelques jours
  b) d'ictère catarrhal aggravé

- l'ictère infectieux bénin, maladie épidémique, caractérisée par son invasion hautement fébrile.

II - Les ICTERES SPONTANES dûs à des germes divers.

Spirochétose - Fièvre jaune - et tous les ictères venant compliquer les différentes maladies infectieuses et parasitaires.

III - Les ICTERES à VIRUS d'INOCULATION.

Apparus secondairement à une vaccination, injection, transfusion.

- ictères du sérum homologue
- ictères de la seringue.

IV - Les ICTERES INFECTIEUX HEMOLYTIQUES.
(ictères par hémolyse, acquis) p. exemple ceux dûs au perfringens.

Pour arriver à étudier ces ictères infectieux, voyons en rapidement la physiopathologie, l'étiologie-pathogénie et l'épidémiologie.

I - PHYSIOPATHOLOGIE

La conception physiopathologique des ictères infectieux a subi une longue évolution.

- Au début du siècle, l'ictère infectieux était considéré comme l'expression d'une angiocholite ascendante :l'infection a son origine dans le tractus intestinal, le germe remonte par les voies biliaires et crée ainsi une infection des canaux extra-hépatiques et hépatiques, provoquant l'ictère. L'ictère catarrhal fut ainsi attribué à une infection, due à l'obstruction mécanique du cholédoque par un bouchon muqueux inflammatoire.

  Aujourd'hui cette explication " angiocholite " ne vaut plus que pour les ictères mécaniques, qu'il s'agisse de calcul ou de néoplasme des voies biliaires infectées.

- En 1911, la thèse d'Abrami sur les ictères infectieux d'origine septicémique et l'infection descendante des voies biliaires amène un grand revirement dans les anciennes conceptions.

  L'Ecole de Widal apporte les preuves que les ictères infectieux relèvent d'hépatites infectieuses : l'infection atteint le foie par voie sanguine descendante.

  L' hémoculture a permis de prouver que souvent, avant l'apparition de b'ictère, il y a un stade de bactériémie. L'ictère est alors l'indice d'une localisation hépatique d'une septicémie due à divers germes : streptocoques, pneumocoques, bacilles typhiques et paratyphiques, germes des toxi-infections alimentaires..., ou complication d'une infection éloignée : pyohémie, appendicite, pneumonie. De même dans la leptospirose, l'infection est générale avant de donner secondairement une hépato-néphrite.

  " Cependant, il faut observer des faits curieux :

" tous les germes ne provoquent pas d'ictère, même si les " infections qu'ils déterminent provoquent d'importantes " dégénérescences hépatiques. Ainsi il n'y a pas d'ictère " dans la tuberculose, ni dans la fièvre typhoïde commune.

" D'autre part, il faut reconnaître l'importance du " terrain : chez l'alcoolique ainsi que chez l'insuffisant " hépatique, des germes normalement non ictérigènes provo- " quent facilement des ictères (la pneumonie, l'érysipèle, " la cirrhose de Hutinel-Sabourin des tuberculeux alcooli- " ques).

Malgré tous les arguments en faveur de cette notion d'hépatite ictérigène, on lui a trouvé des objections : " L'intensité de l'ictère n'est pas proportionnelle à " l'intensité des lésions du foie ". Au contraire, dans les états très avancés de dégénérescence hépatique, l'ictère reste discret, alors qu'il est très intense dans les ictères infectieux, type spirochétose, où cependant le foie n'est que discrètement touché.

1°) - On trouve ici une réponse au différend, qui depuis Galien sépare les partisans des deux théories :

a) pour les uns, le foie aurait la double fonction d'élaborer et de secréter la bile (biligénie hépatique);

b) pour les autres, le pigment biliaire se forme dans le sang et les tissus. Le foie ne fait que le rejeter en dehors (biligénie hématique).

La théorie de la b i l i g é n i e h é p a t i q u e défendue par Chabrol, répond à cette objection. En effet, si l'ictère est d'autant plus intense que le parenchyme hépatique est moins touché, c'est preuve que la cellule hépatique intervient elle-même dans l'élaboration des pigments biliaires. Inversement,

un foie dont le tissu noble est gravement touché ne peut produire un ictère important.

2°) - On peut attribuer également cette dissociation entre l'intensité de l'ictère et le degré d'atteinte du foie, à l'action éventuelle d'une h y p e r h é m o l y s e sanguine. Si certaines hépatites infectieuses présentent un ictère plus important que d'autres, il faut peut-être attribuer ce fait, à ce que le germe en cause est plus hémolytique qu'un autre (ex. perfringens) et déverse une quantité supérieure de matériaux biligéniques dans la circulation. Le germe provoque une hémolyse à côté de l'hépatite. Il y a donc encore à côté des ictères infectieux par hépatite, des ictères infectieux par hémolyse.

II - E T I O L O G I E - P A T H O G E N I E - E P I D E M I O L O G I E

A - L'ICTERE CATARRHAL SIMPLE.

- Après la période pré-ictérique, on a l'impression, quand apparaît l'ictère, d'une maladie ictère autonome, infection due à un virus.

- Sans aller jusqu'à affirmer une immunité, il est tout de même curieux de remarquer que beaucoup d'individus ont eu dans leur vie une jaunisse et cela une seule fois.

- Certains auteurs affirment aujourd'hui l'identité du virus de l'ictère catarrhal avec celui de l'ictère épidémique.

- On reconnaît en gros, 2 types pathogéniques à l'ictère catarrhal :

1-"Hépatite aiguë dégénérative "
comme le démontrent les épreuves fonctionnelles hépatiques perturbées, ainsi que les examens anatomo-pathologiques où l'on trouve une dégénérescence centro-lobulaire, lésions semblables à des degrés différents à celles de l'ictère grave type Rokitanski, établissant un lien entre les deux affections.

2-"Ictère cholostatique par obstacle à l'écoulement biliaire, sans hépatite", suivant l'ancienne théorie du bouchon muqueux choledocien de Virchow

a) les auteurs allemands croient à une oblitération biliaire " cholangie ", due à une intoxication alimentaire;

b) les auteurs français et américains affirment une théorie cholostatique par le mécanisme d'une pancréatite congestive, théorie basée sur :

a) l'épigastralgie précédant l'ictère,
b) le contraste entre l'intensité de la jaunisse et l'absence de signes généraux, inhabituel dans les hépatites infectieuses et plus facilement explicable, si l'on admet l'obstacle biliaire,
c) le dosage de la trypsine et lipase pancréatique qui aurait montré dans 17 cas sur 23 un déficit notable.

B - LES ICTERES INFECTIEUX BENINS.

Ils sont contagieux, épidémiques et dus à un virus filtrant.

- épidémiques : Ces ictères sont souvent rassemblés en petits foyers épidémiques de maison , de quartier,

de caserne. Pendant la dernière guerre, les Américains ont pu observer des épidémies d'ictères infectieux avec toute une gamme de gravité. Ces épidémies sont particulièrement graves dans les Pays Scandinaves, alors que chez nous ils prennent rarement une forme sévère. Ces cas, quoique rares, permettent néanmoins d'affirmer la parenté de l'ictère infectieux bénin avec certaines formes de l'ictère grave.

- La nature infectieuse et contagieuse.

Autrefois on a attribué un rôle primordial aux bacilles typhiques, paratyphiques et colibacilles dans la genèse de l'ictère infectieux, affirmé par hémoculture et séro-diagnostic positifs. Mais depuis les travaux de Garnier et Reilly, nous savons qu'on ne peut attribuer de valeur décisive à une agglutination au 1/50° et un séro-diagnostic positif seulement dans 0,5% des cas. On pourrait expliquer ces résultats par le fait qu'il s'agirait uniquement de germes de sortie.

Plus tard, on est arrivé à isoler un virus filtrant, le virus I H (Infectious Hépatitis), résistant à 56° pd^{t} au moins 30 minutes, présent dans le sang et les selles du malade, plusieurs jours avant l'apparition de l'ictère. Sa présence dans les urines, le mucus nasal est vraisemblable, mais non démontrée. La contagion s'opérerait par contacts humains ou par l'eau et les aliments souillés. L'incubation varie de 18 - 40 jours.

Ces conclusions ont été tirées des expériences suivantes :

- L'inoculation du virus au rat (Mac Callum), au singe (Findlay), au porc (Anderson) a abouti à des échecs. Weinberg a réussi l'inoculation au canari, sans cependant obtenir des passages en série d'animal à animal.

- Ce n'est qu'en 1943 que Méding et Siede (Allemagne) arrivent à inoculer le virus par injection de liquide duodénal de malade à des oeufs de poule embryonnés. Ils réussissent 8 passages successifs sur oeufs de poule embryonnés. Chaque fois le virus tuait l'embryon dans un délai de 5 jours.

- Miss Henlé et ses collaborateurs sont arrivés à inoculer le virus cultivé sur tissus à des volontaires provoquant une hépatite infectieuse mais pas d'ictère.

- Les résultats les plus intéressants sont donnés par l'expérimentation humaine chez des volontaires. Les auteurs américains (Neefe, Havens, Mac Callum) ont pu provoquer un ictère fébrile chez des volontaires en leur faisant absorber des filtrats de liquide duodénal, de sérum, d'extraits de matières fécales, prélevés chez des malades en période préictérique ou dans les premiers jours de l'ictère.

- Certains auteurs ont même eu ces résultats par instillation nasale, alors que d'autres (Neefe)n'ont eu que des échecs par cette voie.

Pavel a souligné le rôle favorisant du surmenage, qui nous a valu les grandes épidémies de 1917 et de 1942, dans la production des ictères infectieux. Il émet l'hypothèse que la pauvreté et l'uniformité de l'alimentation a provoqué un état de dégoût alimentaire, inhibant les secrétions digestives nécessaires à la dégradation des aliments au stade non toxique, ce qui aurait permis l'éclosion d'un virus trop fragile pour résister aux sucs digestifs normaux.

C - ICTERES INFECTIEUX d'INOCULATION.

A côté de ces ictères spontanés, certains ictères infectieux surviennent à la suite d'injections de sérums

(de convalescents, par exemple...) transfusions, vaccinations. Cet ictère sérique est une maladie autonome, causée par un virus qui, quoique voisin de celui de l'ictère épidémique, ne lui est pas identique. C'est le virus S H mis en évidence par l'étude de l'hépatite d'inoculation."

La maladie est transmise artificiellement

- soit par injection de sang, sérum ou plasma (ictère du sérum homologue)
- soit à l'occasion d'une injection faite avec une seringue souillée ou insuffisamment stérilisée (ictère de la seringue).

Ces ictères ont surtout été étudiés :

1°) Lors de la vaccination anti-amarile des troupes américaines du Pacifique :

Les soldats présentaient des ictères post-vaccinaux dont la fréquence variait avec les lots de vaccin employés. Par les caractères cliniques et biologiques de cet ictère, on a vu qu'il s'agissait bien d'un ictère d'inoculation et non d'une forme atténuée de fièvre jaune. Le virus était transmis par le sérum servant de support au vaccin, car la maladie disparut, dès qu'on sut préparer un vaccin dans de l'eau distillée.

2°) En Angleterre, le syphiligraphe Marschall a pu démontrer également que les ictères apparus dans 50% des cas après une thérapeutique arsenicale en I.V. n'étaient pas dus à une intolérance médicamenteuse, mais à l'insuffisance de stérilisation de la seringue, qu'on se contentait de rincer à l'alcool. Dès qu'on donna à chaque malade sa seringue individuelle, les ictères disparurent.

On a ainsi deux variétés d'ictère d'inoculation :

A- " l'ictère du sérum homologue " dû à l'introduction motivée dans l'organisme de sang ou de produits en dérivant (transfusion - plasmathérapie - sérothérapie, introduction de tout produit contenant du sang, plasma ou produits dérivés : sérum - albumine, fibrinogène, produits hémostatiques dérivés du sang, même en application locale).

B - " l'ictère de la seringue " faisant suite à une injection I.V., I.M., parfois même S/cut., dû à l'introduction accidentelle du virus. Cet ictère est dû, suivant les études de Mollaret et Reilly, au reflux de sérosité dans la seringue à la fin de toute injection.

Leur étude à l'aide de liquides colorés a montré la possibilité de contamination lors d'une simple prise de sang faite à la seringue : à côté du courant veine-seringue, il existe toujours un contre-courant seringue-veine, qui peut apporter le virus dans l'organisme.

Une simple piqûre (soit pour numération globulaire, soit pour cuti) peut être à l'origine de ces ictères. On a même signalé des ictères infectieux transmis par aiguilles à tatouer. De même une excoriation minime de la peau de personnes manipulant du sang, peut devenir la porte d'entrée du virus, Ainsi, chez les médecins, infirmières, l'ictère à virus peut devenir maladie professionnelle.

L'étude clinique et anatomo-pathologique de ces deux variétés d'ictères est presque identique. La différence nous est montrée par l'étude comparative des virus, dont nous avons résumé les propriétés dans le tableau suivant :

Virus	I H hépatite infectieuse	S H Ictère sérique
Inoculation Incubation	inocul.orale:17 - 37 j. inj. parentérale: >	inj. parent.: 2-4 M ½
Débat	brusque avec fièvre	sans fièvre (sans dépasser 38°)
Virus Résiste	Dans le sang dès le début de la maladie et même avant (87 jours les premiers jours) isolé(-duodénum (-matières fécales à 56° pendant 30 min.	avant le début et dans pas trouvé dans les fécès à 56° pendant 1 heure
Immunité	durable (suivie 1 an) pas immunité croisée ----	durable (> 18 mois) pas immunité croisée sensibilise au Virus I H
Age	plus fréquent chez les sujets < 20 ans	plus fréquent chez les sujets > 20 ans,(âge où les transfusions plus fréquentes).

C - " <u>ictères infectieux d'autres origines.</u>"

A côté de ces ictères infectieux que nous venons de passer en revue, il en est tout un groupe d'étiologie la plus variée : à côté de l'ictère infectieux de la spirochétose, il y a la Fièvre Jaune, maladie tropicale dont le symptôme cardinal est un ictère infectieux. Nous avons également les ictères venant compliquer toutes maladies infectieuses ou parasitaires.

LE PROBLEME ETIOLOGIQUE DES ICTERES INFECTIEUX.

Nous avons vu qu'actuellement 2 virus sont isolés, le virus IH et SH. Certainement l'investigation étiologique, poussée plus loin, aboutira encore dans les années à venir, à la découverte d'autres virus ictérigènes.

A côté du virus amaril, il y a d'autres affections à virus qui peuvent parfois être ictérigènes, tel le virus de la mononucléose infectieuse. Mais ici la réaction de Paul et Bunnell garde sa valeur diagnostique.

Malheureusement nous manquons toujours d'une réaction spécifique permettant le diagnostic certain d'ictère infectieux à virus.

Sans parler de la spirochétose qui, par son allure clinique particulière, ses examens de laboratoires précis, nous permet le plus souvent un diagnostic relativement facile, il y a sûrement des ictères infectieux d'autre origine (surtout à germes du groupe typho-paratyphoïdique, salmonelloses et bien d'autres encore) dont l'étiologie ne peut souvent pas être prouvée, malgré la collaboration des laboratoires les plus compétents.

Le " PROBLEME " en Clinique.

En clinique, l'ictère franc se présente au médecin avec des caractères généraux identiques :

1°) les téguments et muqueuses se colorent en jaune;
2°) les urines prennent une teinte acajou;
3°) les matières se décolorent;
4°) les examens biologiques montrent une augmentation de la bilirubine dans le sang et l'apparition de pigments - sels biliaires dans les urines.

Comment alors devant un tel tableau reconnaître la cause de l'ictère ?

1°) Y a-t-il hépatite ou non ?

- S'il y a hépatite, peut-on espérer une évolution favorable?
- S'il y a ictère mécanique, le foie peut-il supporter une intervention ?

2°) Si le diagnostic d'ictère infectieux est établi, quelle en est l'étiologie ?

Le problème est d'autant plus complexe que différents facteurs sont souvent associés pour provoquer l'ictère. On a cherché à résoudre la question, en s'appuyant sur les résultats d'exploration biologiques, explorations qui ont certes donné des résultats intéressants -mais il faut le reconnaître maintenant - ne permettent pas toujours un diagnostic exact dans la pratique.

Pour explorer biologiquement un ictère, il y a lieu d'étudier la fonction lésée, <u>la fonction biliaire</u> ;

- pigments et sels biliaires qui sont augmentés dans le sang et les urines,
- pigments et sels biliaires diminués ou disparus dans les fèces et liquide duodénal.

Mais la différenciation entre un ictère par obstruction mécanique et ictère par hépatite est plus délicate : il ne suffit pas d'explorer la fonction excreto-secrétoire du foie, il faut encore explorer le foie endocrine par des épreuves fonctionnelles hépatiques, qui ne sont pas en rapport direct avec l'ictère. Or, ces différents tests n'explorent qu'un secteur du fonctionnement hépatique. Les diverses fonctions étant inégalement atteintes, il importe de bien choisir les tests suivant les renseignements demandés.

Voyons rapidement les possibilités que nous offre le laboratoire.

•

o o

LES EXAMENS de LABORATOIRE

I - ETUDE de la FONCTION BILIAIRE.

A - SANG

a) La mesure de la bilirubinémie est le moyen de de laboratoire le plus précis pour apprécier biologiquement la rétention biliaire.

Le dosage de la bilirubine dans le sérum peut se faire :

- par colorimétrie
- par diazotation
- par spectroscopie.

b) Méthode colorimétrique : Les résultats sont exprimés:

- soit en chiffre de dilution du sérum nécessaire pour amener sa teinte à celle de l'étalon (Indice

colorimétrique de Meulengracht , normalement < 5)

- soit en rapport des hauteurs de colonnes liquides au colorimètre (Ictèrus-index, normalement 4-6)
- soit, d'après N. Fiessinger, en multipliant le taux lu au colorimètre par le rapport

$$\frac{\text{vol plasma + 2 ce oxalate}}{\text{vol plasma}} =$$

indice biliaire plasmatique (N^{al} = 1.6 à 1.8)

b) Diazotation

1) Technique de Hijmanns Van den Bergh

Réaction de diazotation permettant de distinguer la bilirubinémie directe d'une bilirubinémie indirecte ou dissimulée. Les résultats sont exprimés en U.V. d. B. = 5 mgr. - $N^{al} \leqslant$ 0,6 Unités V.d.B.

2) Technique Chabrol Charonnat - Busson,

d'une extrême sensibilité, permet de déceler 2 mgr de pigment par litre.

RESULTATS : La cholémie normale est inférieure à 1/50.000, en moyenne 1/100.000, soit 0,01 gr/L. .

Au cours des ictères on trouve des chiffres variant en moyenne de 1/10.000 à 1/1.000 soit 0,10 à 1 gr./L.

D'après Hamburger, voici un tableau interprétant les résultats de ces différentes méthodes.

	Cholémie mgr/L	Indice de Meulengr.	Icterus Index	Indice biliaire plasmat.	Unités Van d. Bergh
hypocholémie	< 6	< 3	< 3	< 1-2	-
Sujet normal	8-12	4-6	4-6	1,6-1,8	< 0,6
Ictère latent	12-30	6-15	6-15	1,8-6	0,6-1,6
Ictère per - cept.	> 30	> 15	> 5	> 6	> 1,6

Le dosage de la bilirubine dans le sang a une grande valeur :

1°) pour identifier le pigment colorant les téguments et les urines à la bilirubine
(Dg = xanthochromie picriquée
faux ictère du carotène)

2°) pour permettre l'évaluation quantitative d'un ictère, car souvent il y a dissociation entre bilirubinémie et aspect clinique de l'ictérique
(Aspect trompeur suivant que le maladde a passé une nuit de repos ou d'insommie, suivant l'importance de la dilution du pigment par une diurèse accrue).

3°) permet de suivre l'évolution d'un ictère.

Il faut souligner l'intérêt qu'il y aurait - si les moyens en permettaient la réalisation pratique - d'établir une courbe ictérométrique en dosant au moins tous les deux jours la bilirubine.

4°) aurait un certain intérêt diagnostic :

Dans l'ictère bénin, on trouve la plus forte quantité de pigments biliaires que l'on puisse déceler en clinique.

- dans l'ictère épidémique à rechutes	126 - 140 mgr/L
- dans l'ictère du cancer du pancréas	86 - 90 mgr/L
- dans la spirochetose	cholalémie modérée
- ictère hémolytique	0,02 - 0,045 °/oo
- lithiase cholédocienne	cholalémie discrète cholesterol reste fixe.

b - La CHOLALEMIE : Chabrol - Charonnat et J. Cottet ont mis au point une méthode permettant de déceler 0,004 gr d'acide cholalique par litre. (Réaction phosphovanilique).

Il n'y a pratiquement pas de sels biliaires dans le serum normal. Dans les ictères on trouve des chiffres variant de 0,02 à 0,16.

B - URINES - Les urines ictériques renferment sels et pigments biliaires.

-Bilirubinémie, mise en évidence par les réactions de Gmelin ou Salkowski-Grimbert.

-Urobilinurie, mise en évidence par la fluorescence verte en présence de sels de zink (R. de Schlessinger).

Sa valeur séméiologique est moins nette que la présence de bilirubine. Elle représente un signe d'insuffisance hépato-biliaire et est courante dans les affections aiguës les plus diverses. Souvent elle n'est pas retrouvée à la période d'état d'une jaunisse, alors qu'on la trouve facilement au début et à la fin de l'ictère. Ceci serait dû, d'après N. FIESSINGER, ZUCKERKANDL et VARAY, à ce que les réactions habituelles manqueraient dans des urines trop riches en bilirubine, ce corps ayant la propriété d'empêcher la fluorescence de se manifester.

Cette étude de la fonction biliaire ne permet que de donner un élément pronostic, puisqu'elle est incapable de préciser le degré d'atteinte hépatique, important à connaître dans ces affections ictérigènes. Il importe donc d'étudier les fonctions internes du foie.

II - ETUDE FONCTIONNELLE du FOIE.

a) le métabolisme hydrocarboné.

Actuellement on néglige les épreuves de glycosurie et d'hyperglycémie provoquées (triangle de M. Labbé) pour s'adresser uniquement à l'épreuve de la galactosurie, cet ose étant presque uniquement métabolisé par le foie, comme l'ont démontré élégamment N.FIESSINGER et J. DIERYCK. Ils font absorber un mélange de monosaccharides, dextro- et levogyres, équilibrés en sorte que le mélange soit inactif sur la lumière polarisée. Ils ont utilisé les 2 mélanges glucose-levulose et levulose-galactose. Le contrôle au polarimètre a montré que dans les hépatites, on a une élimination levogyre avec le mélange glucose-lévulose et une élimination dextrogyre avec le lévulose-galactose. Ces 3 sucres sont donc différemment métabolisés dans l'organisme et cette divergence s'accroit parallèlement à la progression de la lésion hépatique. Ayant ainsi établi la preuve de la plus facile traversée du galactose, ces auteurs donnent la préférence à l'épreuve de la galactosurie pour l'étude de la fonction glycopexique du foie.

L'étude de la galactosurie présente sur la glycosurie ce double avantage parce que le galactose est moins bien fixé par le foie et par les tissus que le glucose. A égalité d'insuffisance fonctionnelle, la galactosurie sera plus importante et plus facilement

analysable que la glycosurie qui, elle, dépend de nombreux facteurs glandulaires accessoires.

TECHNIQUE : On donne au malade à jeun et qui a vidé sa vessie, 40 gr de galactose dans 200 ce d'eau. On recueille les urines dans 4 bocaux après 2 - 4 - 10 - 24 heures et on dose le galactose éliminé. Les conditions indispensables à l'obtention de résultats justes sont :

1°) le malade doit rester allongé, au régime lacto-végétarien. Il ne doit pas y avoir de quantité notable de glucose dans l'alimentation.

2°) il ne doit pas avoir d'insuffisance rénale.

RESULTATS : résumés schématiquement :

	sujet normal	ictère par obstruction	hépatite aiguë(ict.catarr.infect.)	hépatite scléreuse chronique
1° éch.	6 °/₀₀	idem -élimination nulle ou très faible au début	20-70 °/₀₀	10-20 °/₀₀
2° éch.	1-2 °/₀₀		10-20 °/₀₀	6-10 °/₀₀
3° éch.	-		-	3-4 °/₀₀
4° éch.	-		-	1-3 °/₀₀
élimination globale	1,5	1,5	4-5 gr	4-5 gr.

Au cours d'un ictère, l'épreuve permet de reconnaître s'il y a hépatite et quelle en est la gravité. La concentration diminue parallèlement à l'amélioration, mais toujours dans l'hépatite : forte concentration proximale, faible concentration distale.

CRITIQUES : Cette nette différence d'élimination, suivant qu'il s'agit d'ictère par hépatite ou par rétention, est loin de nous permettre un diagnostic étiologique. BRULE cite FIESSINGER et WALTER : " Cette différenciation (entre ictère infectieux bénin et ictère cholostatique)

n'est valable qu'au début des accidents. Très vite la cholostase se complique d'une hépatite surajoutée, ce qui donne une augmentation de l'élimination du galactose". CHIRAY fait des réserves sur la valeur d'une seule épreuve, pratiquée longtemps après le début de l'ictère. BRULE nous dit encore à ce propos : " Il y a donc un stade où, quelle que soit l'étiologie de l'ictère, la galactosurie peut avoir une physionomie semblable : aussi, si aucune preuve n'a été faite au début de la maladie et si cliniquement on hésite sur la cause de la jaunisse, la galactosurie ne peut pas donner de réponse définitive " (BRULE). Accessoirement l'épreuve n'a pas de valeur en cas de néphrite qui diminue l'élimination et la maladie de Basedow qui l'augmente.

b) - Le métabolisme de l'eau.

Au cours des ictères, le métabolisme de l'eau paraît uniquement troublé lorsqu'il y a " hépatite ". Négligeant les tests multiples proposés (test d'Aldrich et Mac Clure, d'imbibition..) voyons uniquement le bocal d'urines au cours de la maladie, et peut-être le rapport sérum albumine / sérum globuline .

1) Bocal d'urines -

Au cours de l'hépatite aiguë, nous avons une oligurie, indépendante de la température, même de l'ictère. Elle paraît être en relation étroite avec l'hépatite évoluant parallèlement à elle et disparaissant avec elle en provoquant alors une débâcle polyurique semblable à la crise urinaire terminant une pneumonie. Cette oligurie est discrète et ne ressort que par la crise polyurique dans l'ictère catarrhal. Comment expliquer que la diurèse est conservée dans la spirochétose bénigne où cependant nous avons fièvre élevée et en plus de cela une néphrite ?

En résumé, les ictères par hépatite ressemblent à une maladie aiguë, cyclique avec sa débâcle urinaire annonçant la guérison. Cette polyurie manque dans les formes qui se prolongent et qui s'aggravent. La crise urinaire peut donc aider à confirmer l'origine hépatique d'un ictère et au point de vue pronostic nous annonce la convalescence.

2) L'Etude du rapport $\frac{\text{sérum albumine}}{\text{sérum globuline}}$

qui normalement se maintient aux environs de 1,2 à 1,8 apporte un argument utile, mais non catégorique, pour le diagnostic d'un ictère, car il n'est pas spécifique des états hépatiques en général, ni d'un type d'ictère en particulier. En plus des études approfondies ont montré qu'il se révèle souvent normal, alors qu'une étude électrophorétique des protéines sériques montre des anomalies précises.

c) - L'exploration du métabolisme protidique dans le foie est très difficile, aucune épreuve n'étant à l'abri de critiques importantes, surtout le manque de spécificité des réactions.

Schématiquement, le métabolisme protidique peut se résumer ainsi :

Protéines dans tube digestif ⟶ polypeptides + ac. aminés

dans le foie = synthèse de l'urée

En cas d'insuffisance hépatique, une partie moins grande est transformée en urée, ce qui donne :

- ↓urée sanguine
- ↓rapport azotémique
- ↑de l'amino-acidémie
- ↑polypeptidémie
- ↑azote résiduel.

Mais le foie n'est pas le seul organe à intervenir, une imperméabilité rénale peut donner également une rétention importante de tous les produits azotés. On voit donc le manque de spécificité et partant le manque d'intérêt de ces examens.

d) Par contre, le métabolisme des lipides dans le foie, directement impossible à explorer, peut être étudié de façon indirecte par l'étude du cholestérol sanguin :

. Le cholestérol sanguin reste lui-même souvent normal dans l'insuffisance du foie. Plus intéressante est l'étude du rapport $\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{Ch. total}}$ qui n^{al} est égal à 60%. Ce rapport diminue considérablement dans les grandes déficiences hépatiques. La réaction sulfo-phosphovanillique de Chabrol est une réaction colorée, facilement réalisable, qui donne des réactions parallèles au dosage du cholestérol.

En pratique, on peut interprêter les résultats de la manière suivante :

chez un ictérique :

- une cholesterolémie élevée
- taux élevé de cholesterol estérifié
- réaction S.P.V. de Chabrol $\geq n^{al}$ 10 unités (alors que le taux 8-10 U)

} sont en faveur de ICTERE p. RETENTION

- des chiffres abaissés } ictère infectieux
- effondrement chol. estérifié, au cours d'une hépatite dégénérative = signe de très mauvais pronostic.

e) Le Dosage des phosphatases alcalines du plasma, donne dans l'ictère par hépatite 2-5 U - Bodansky comme chez le sujet normal, et plus de 5 Unités dans l'ictère par rétention.

f) L'action du foie sur la coagulation est primordiale par l'élaboration de la prothrombine . Il est donc logique de doser la prothrombine. Ce dosage est basé sur le fait suivant : la durée de coagulation en présence d'un excès de thromboplastine ne dépend que du taux de la prothrombinémie . Celle-ci peut donc être évaluée par une simple mesure de temps (temps de Quick)

Normal, il est un argument en faveur de l'origine extrahépatique de l'ictère.

Très prolongé, plus de 5 secondes, il fera craindre une altération profonde de la cellule hépatique.

Les résultats sont exprimés en pourcentage de la valeur normale :

donc normalement 100%.

L'hypoprothrombinémie peut être aussi un signe d'avitaminose K. L'épreuve faite après saturation par la vitamine K n'est perturbée qu'en cas de lésion profonde de la cellule hépatique. L'absorption intestinale de la vitamine K ne peut se faire qu'en présence de sels biliaires dans l'intestin : par conséquent le taux de prothrombine s'abaisse alors aussi dans les ictères par rétention.

On peut également doser la fibrine du sang. L'hypofibrinémie est un test assez fidèle d'insuffisance hépatique : au lieu du chiffre normal de 4 - 5 gr/L, on trouve des chiffres < à 3 gr. Ceci est d'autant plus intéressant qu'on constate une augmentation de la fibrinémie dans d'autres affections hépatiques, sans atteinte cellulaire (cancer, foie cardiaque, ictères par rétention mécanique).

A côté de ces multiples dosages, le clinicien a encore à sa disposition :
2 réactions biologiques intéressantes, la réaction au thymol de Mac Lagan et le Hanger-test ou réaction à la céphaline-cholesterol.

- La réaction au thymol de Mac Lagan.

a) technique : Dans un tube à hémolyse on mélange 0,cc05 de sérum à 3 cc de la solution au thymol. Dans un tube témoin on a 0,05cc de sérum et 3 cc de solution p H = 7,55 sans thymol. Dans les deux tubes le p H = 7,55. Après 30 minutes de contact, on apprécie l'opacité au photomètre Meunier en lisant le nombre de divisions.

b) Résultats : La réaction est négative, si :

négative si < 30 div. Meunier (sujet normal
(ictère par obstruction

positive si > 30 div. Meunier (ictère infectieux
(d'autres affections non hépatiques

Ce test permet aussi de suivre l'évolution d'un ictère.

Il est plus spécifique, mais moins sensible que le test de Hanger.

- Hanger-test ou test à la céphaline cholestérol

a) technique : dans un tube, on met :

1 cc de l'émulsion
0,2 " sérum malade
4 cc " sér. physiol. 8 °/₀₀

dans le tube témoin on met :

1 cc de l'émulsion
4 cc " sérum physiolog. à 8 °/₀₀

Au bout de 48 heures, la réaction est négative, s'il n'y a pas de précipité, positive dans le cas contraire, et suivant l'opacité du précipité on a une

réponse +, ++, +++ ou ++++.

Résultats : Ø (sujet normal ou
(ictère par obstruction

\+ (ictères infectieux
(autres affections non hépatiques.

Cette réaction est très sensible, mais peu spécifique.

o

o o

Ces diverss réactions que nous venons de passer en revue, permettent au clinicien - nous l'avons vu - de confirmer son diagnostic : " ictère par rétention " ou " ictère par hépatite ". Encore faut-il souvent superposer plusieurs examens : les résultats parfois contradictoires peuvent être difficiles à interprêter et le problème reste ardu, surtout lorsqu'un ictère par rétention se complique d'hépatite d'installation secondaire.

Les quelques observations qui vont suivre nous montrent bien que la clinique, doublée d'un ensemble d'examens biologiques aux résultats concordants, nous permet de dire : " il s'agit d'un ictère infectieux ". Quant à en préciser l'étiologie, cela reste pratiquement impossible actuellement, malgré les nombreux travaux entrepris ces dernières années sur les hépatites à virus :

- BANG et ses collaborateurs ont tenté de trouver dans le sérum de sujets atteints d'hépatite infectieuse, un facteur agglutinant les hématies de poulet.
- Les travaux de HAVENS, à la recherche d'une réaction de fixation du complément à partir d'antigènes extraits de fèces de malade, n'ont guère abouti.
- Miss HENLE, STOKES et DRAKE ont mis au point une intradermo-réaction au liquide amniotique de poulets inoculés, réaction qui serait positive chez les sujets ayant

présenté antérieurement une hépatite infectieuse.

Cependant, malgré toutes ces tentatives, nous ne possédons toujours pas de réaction sérologique spécifique permettant d'identifier à coup sûr le virus causal.

A part les cas relativement faciles (mais exceptionnels) où l'on a la chance d'avoir une hémoculture ou un séro-diagnostic positif - et encore faut-il se méfier dans ces cas des germes de sortie - il nous est impossible, dans l'état actuel de nos connaissances d'identifier le germe causal.

==========

OBSERVATIONS

Ces observations prises en 1952 dans le Service du Docteur DEPARIS à l'Hôpital de Bicêtre vont nous montrer :

1°) 4 cas d'ictères , que la clinique et les réactions de laboratoire nous ont permis d'appeler : " ictères infectieux " . Ces quatre malades sont sortis guéris du service.

2°) Sur ces 4 cas d'ictères infectieux, il ne nous a été possible que dans un seul cas, d'en trouver l'étiologie : une spirochétose.

3°) A l'opposé, la dernière observation est un ictère par rétention dû à un cancer pancréatique, diagnostic établi par la clinique et les réactions de laboratoire et confirmé par l'intervention chirurgicale.

==========

OBSERVATION N° 1 - Diagnostic : ictère infectieux

B.... TAGET, âgé de 44 ans - manoeuvre - entre dans le service le 9 Juin 1952.

Il s'agit d'un ictère infectieux (avec gros foie, de consistance ferme, non douloureux, grosse rate) apparu après une période hautement fébrile qui a duré une dizaine de jours, pendant laquelle le malade se plaignait de nausées, anorexie, sueurs, arthralgies, céphalées.

L'ictère, apparu le lendemain de son hospitalisation est un ictère franc, avec urines foncées, mais selles non décolorées. Il n'y a ni température, ni prurit. Le pouls est à 64.

Observation N° 1 B..... Tabet - 44ans

Juin 52 — Juillet 52 — Août 52

Date: 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 1/VII 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 1/VIII 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11

Jours ictère: m 5 1er 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63

2000	42°
1750	41°
1500	40°
1250	39°
1000	38°
750	37°
500	36°
250	35°

T.D. T.D. T.D. T.D. T.D. T.D.

Sucre
Album.

Ictère — Epreuves hépatiques

Diagnostic Sérol.

éruption éléments saillants, orangés prurigineux

disparition de l'ictère

LÉGENDE
——— Température
..... Volume urinaire
T.D. Tubage duodénal

Au 13° jour de l'ictère, apparaît une éruption papuleuse, de teinte orangée, très prurigineuse sur la face antérieure du bras droit et sur la face antérieure de la cuisse gauche.

L'ictère fonce de plus en plus jusqu'au 1er juillet. Le malade a maigri de 3 kg 100 en 3 semaines.

A partir du 1er Juillet la teinte ictérique du malade pâlit. Parallèlement le foie diminue de volume : il ne dépasse plus que d'un travers de doigt les fausses côtes.

Au bout de 2 mois, le malade quitte le service guéri, ayant repris 5 kgs.

Les examens complémentaires pratiqués le 11 juin 1952 (2° jour de l'apparition de l'ictère)

- Taux de Prothrombine 36%

  temps du témoin 14"
  temps du malade 21"

- Cholestérol - 1,20 °/₀₀
- Urée - 0,50 °/₀₀

- Thymol + : 51 divisions Meunier
- Bilirubinémie directe 21 Unités : 84 mgr °/₀₀

- Numération :

  Hématies 4.480.000
  Leucocytes 6.700
  Hémoglobine 85%

- Formule

  Polynucléaires neutrophiles 65%

  Polynucléaires éosinophiles 2%

  Lymphocytes 24%
  grds " 5%
  Monocytes 4%

- Urines

  pas de sucre
  pas d'albumine

-Galactosurie

	vol.ur.	1 gr.°/..	gr. éliminés
8 - 10 h	75 cc	5,50	0,40
10 - 12 h	500 cc	6	3 gr
12 - 18 h	200 cc	0	0
18 - 8 h	400 cc	0	0
	1.175		3,40

- Tubages : ramènent de la bile
on ne fait pas l'épreuve au SO^4 Mg

- Le 20 Juin 1952 : le sérodiagnostic fait à l'Institut Pasteur :

L. icterohemorragiae)
L. grippotyphosa) négatifs

CONCLUSION

1°) Le taux de prothrombine abaissé, le cholestérol légèrement abaissé, le thymol +, la bilirubinémie élevée, l'ensemble de ces diverses réactions réalise le schéma du syndrôme biologique de l'ictère infectieux et permet d'éliminer l'ictère cholostatique (cependant le résultat de l'épreuve de la galactosurie est douteux : en effet le premier échantillon montre une élimination faible et le galactose total n'atteint pas non plus le taux qu'on attend d'un ictère infectieux.

2°) Quant à déterminer l'étiologie de cet ictère, le problème reste entier : le séro-diagnostic de leptospirose fait à l'Institut Pasteur est resté négatif.

OBSERVATION N° 2 - Diagnostic : Ictère catarrhal prolongé

Ch.... AISSA - 32 ans - aide-comptable.

- Ictère apparu progressivement depuis 3 semaines environ chez un sujet à troubles digestifs anciens (gros foie douloureux - grosse rate - point vésiculaire douloureux) - (Discussion : évolution possible vers une cirrhose méta-ictérique - Réserves secondaires).

- 4 semaines après le début de l'ictère, une ébauche de crise urinaire amène une légère régression de l'ictère.

- Mais 3 semaines plus tard, de nouveaux malaises accompagnés de diarrhée, attirent de nouveau l'attention sur l'abdomen qui est
  - légèrement augmenté de volume
  - tympanique dans la région ombilicale
  - mat dans les flancs.

En décubitus latéral, l'abdomen se déforme du côté déclive. La matité n'est pas mobile. Il n'y a pas de circulation collatérale.

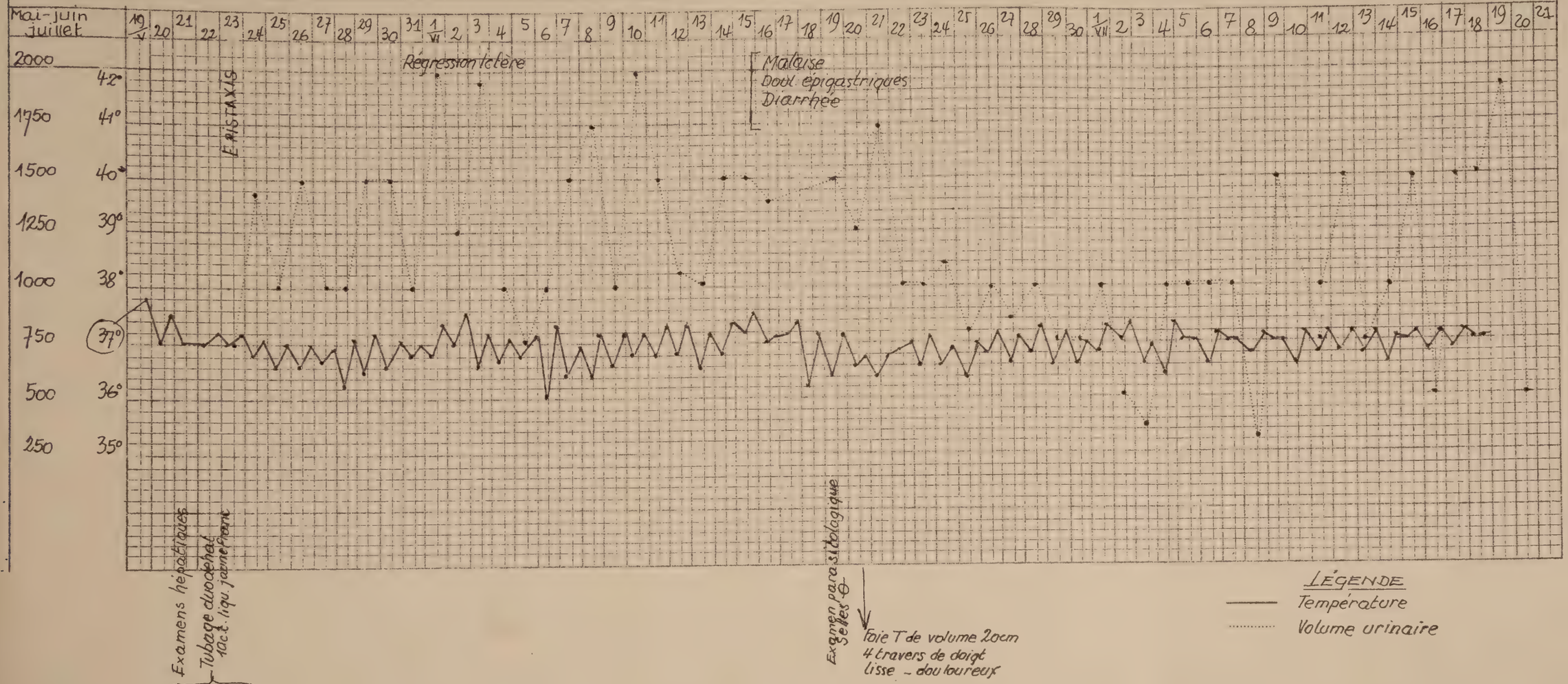
Par contre, on remarque une nette augmentation du volume du foie qui, de 14 cm à l'entrée à l'hôpital, mesure 20 cm sur la ligne mamelonnaire et dépasse de 4 travers de doigts le rebord costal (2 travers du doigt seulement à l'entrée). Il est ferme, lisse, douloureux.

Parallèlement on constate une diminution du volume urinaire, qui de 1.700 - 2.000 cc par jour, redescend progressivement à 300 cc.

- Au bout d'une quinzaine de jours, le volume urinaire remonte progressivement à 1.500 cc par jour, le subictère qui persistait, disparaît peu à peu, l'hépatomégalie régresse.

- Le malade sort guéri au bout de 2 mois d'hospitalisation.

Observation N° 2 – CH... Aïssa – Ictère catarrhal prolongé –



Examens pratiqués :

- le 21 mai 1952 - (à l'entrée du malade à l'hôpital, la 3e semaine depuis l'apparition progressive de l'ictère)
- urée - 0,50 °/₀₀
- Cholesterol - 0,70 °/₀₀
- bilirubine 23 U-V d. Bergh - 92 mgr °/₀₀
- thymol + 85 div. Meunier
- taux de prothrombine. 100 °/₀₀
  temps témoin 15"
  temps du malade 15"
- Temps de saignement 3' TC 12' Lacet -0-
- B W -0- Hecht -0- Kahn -0-
- Urines : sels biliaires +
  pigments " +
  ni sucre, ni albumine.
- Numération globulaire -
  - Globules rouges 4.460.000
  - Globules blancs 10.300
  - Hb 85%
- Formule sanguine
  - Polynucléaires neutrophiles 65%
  - " éosinophiles 3%
  - " basophiles 1%
  - lymphocytes 16%
  - petits lymphocytes 6%
  - monocytes 9%
- Galactosurie

		gr °/₀₀	gr. éliminés
8 - 10 h	225 cc	23 °/₀₀	5,15
10 - 12 h	200 cc	traces	0
12 - 18 h	300 cc	0	0
18 - 8 h	1.100 cc	0	0
	1.825 cc		5,15 gr.

- Le sérodiagnostic dissocié typho-paratyphoïdique pratiqué à l'Institut Pasteur est négatif.
- 22 Mai : tubage duodenal ramène 100 cc de liquide jaune franc

- 19 juin : examen parasito des selles : négatif

Conclusion

1°) la bilirubinémie à 92 mg °/₀₀ - le thymol + - 85 divisions Meunier, l'épreuve de la galactosurie sont en faveur d'un ictère par hépatite.
(Mais le taux de prothrombine à 100% serait en faveur de l'origine extrahépatique de l'ictère).

2°) Ici encore nous pouvons dire " hépatite " mais l'étiologie en demeure obscure.

==========

Observation N° 3 - Diagnostic : Spirochétose ictéro-hémorragique

C..... Georges - 44 ans - porteur aux Halles.

Le diagnostic de spirochétose a été fait chez ce malade

- gastrectomisé
- tuberculeux pulmonaire
- état hépatique éthylique

entré dans le service le 28 juillet 1952 avec

- un ictère franc, avec un certain degré de cyanose
- des urines hypercolorées
- selles modérément décolorées
- mais apyrétique dans un premier temps

grâce à :

1°) la notion de frissons-sueurs, la semaine précédente (retrouvée par l'interrogatoire),

2°) une reprise thermique à 39° au 8e jour de son entrée à l'Hôpital,

3°) la dissociation entre les épreuves fonctionnelles hépatiques, témoignant d'une atteinte mineure, et les épreuves rénales (urée 1,40, hématies et leucocytes dans le culot urinaire),

4°) au séro-diagnostic pratiqué le 8 août + pour le leptospire ictéro-hemorragiae (le B W est resté négatif),

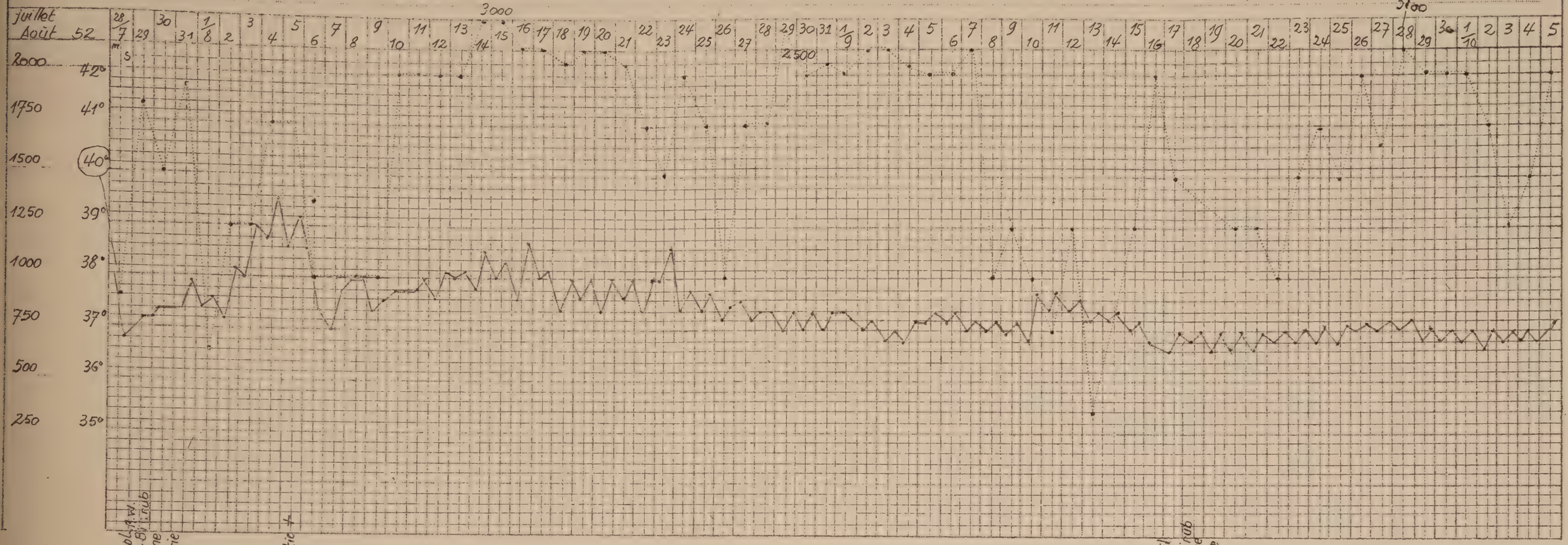
5°) la notion de la profession " Porteur aux Halles ".

Examens de laboratoire :

29 juillet 1952

- Sang
  - urée 1,40 (contrôlée 3 fois)
  - taux de prothrombine 100%
    temps témoin 15"
    temps du malade 15"
  - thymol + 44 divisions Meunier
  - Cholestérol $\frac{E}{T} = \frac{1}{2,50} = 40\%$
  - bilirubine 15 U.v.d. Bergh = 60 mgr

Observation N° 3 – C... Georges 44 ans – SPIROCHETOSE I.H.



Rémission passagère
Crise urinaire

Reprise thermique

Persistance de température due à la périphlébite associée
2ème Crise urinaire

- Urines : ni sucre - ni albumine

1er Août 1952

- Galactosurie		gr. °/oo	gr. éliminés
8 - 10 h	230 cc	7,50	1,72
10 - 12 h	100 cc	légères traces	-
12 - 18 h	225 cc	0	-
18 - 8 h	1.500 cc	2,70	4,05
	2.055		5,77

4 août 1952

- urée 0,50
  culot urinaire : hématies et leucocytes

7 août 1952

- urée 0,40

8 août 1952

- sérodiagnostic I.P.; + pour lept.ictero-hémorr.

18 septembre 1952

- thymol + 41 divisions Meunier
- cholestérol $\frac{E}{T} = \frac{1,15}{1,82} = 63,1\ \%$
- bilirubine : traces normales
- urée 0,33 °/oo
- taux de prothrombine : 70 - 75%
  temps du témoin 20"
  temps du malade 21"

20 septembre 1952

- Galactosurie

8 - 10 h	5 gr 40	°/oo
10 - 12 h	0	
12 - 18 h	0	
18 - 8 h	1 gr 44	°/oo
	6 gr 84	°/oo

CONCLUSION

Les examens de laboratoire nous ont permis ici d'établir le diagnostic étiologique de cet ictère, grâce surtout au sérodiagnostic +, aux signes d'hépato-néphrite.

- très discrète atteinte du foie (thymol, cholestérol $\frac{E}{T}$, bilirubine 15 U., temps de prothrombine normal).

La galactosurie donne des chiffres impossibles à interprêter, vu l'atteinte rénale dans la spirochétose " hépato-néphrite ".

La répétition des examens a permis de suivre l'évolution favorable de cette hépatonéphrite.

Observation N° 4 - Diagnostic : Ictère infectieux, d'origine indéterminée.

==========

B....., Monique - 17 ans - vendeuse dans l'alimentation.

Chez une malade âgée de 17 ans, apparition d'un ictère transitoire, le 3e jour après la sortie d'une éruption cutanée, type érythème polymorphe, éruption qui a succédé à une période d'invasion (15 jours) hautement fébrile avec

- aspect thyphoïde
- troubles digestifs
- hépatomégalie (3 travers de doigts sous le rebord costal) sensible à la palpation
- pas de splénomégalie.

L'ictère est franc - jaune citron. Les urines acajou, rares. Les selles ne sont pas décolorées. Avant l'apparition de l'ictère, l'examen clinique avait d'abord fait discuter

- <u>une typhoïde ou paratyphoïde</u> (chapitre des salmonelloses)
  - vu la température en plateau à 40°
  - la langue saburrale
  - les douleurs abdominales
- <u>une primo-infection tuberculeuse</u>
  - vu les caractères particuliers de <u>l'éruption</u>
  - siège : - bord cubital des avant-bras
    - face interne des tibias
  - aspect :- éléments érythémateux ortiés
    - de la dimension d'une pièce de 50 centimes
    - s'effaçant à la traction des téguments, en laissant à leur place une tache jaunâtre, violacée
    - certains éléments sont centrés par une petite vésicule.
  - évolution: - par poussées successives
    - présente un caractère cyclique.

Observation N° 4 - B... Monique 17ans

Juin 52 — 2/VI — 3 — 4 — 5 — 5 — 5 — 6 — 6 — 6 — 6 — 7 — 7 — 7 — 7 — 8 — 8 — 8 — 8 — 9 — 9 — 9 — 10 — 11 — 12 — 13 — 14 — 15 — 16 — 17 — 18 — 19 — 20 — 21

heures 15 — 18 h — 21 — 24 — 3 — 6 — 9 — 12 — 15 — 18 — 21 — 24

2000 — 1750 — 1500 — 1250 — 1000 — 750 — 500 — 250

42° — 41° — 40° — 39° — 38° — 37° — 36° — 35°

ÉRUPTION

ICTÈRE

Entrée à l'Hôpital

Hémoculture

Cuti

B.W.R.
Numération
Urines pigments
Sels b.i.
Urobiline

LÉGENDE
Température
Volume urinaire

La malade, guérie, a pu quitter le service au bout de 20 jours.

Les examens de laboratoire :

9 juin 1952

- hémoculture ⊖ après un séjour de 10 jours à l'étuve
- urée 0,40 gr °/₀₀
- BW Ø Hecht Ø Kahn Ø
- urines : sels biliaires +
  pigments " ++
  urobiline +
- numération globulaire

globules rouges	4.240.000	Hb 80%
globules blancs	6.400	

- formule sanguine

Polynucléaires neutrophiles	56%
Polynucléaires éosinophiles	6%
Lymphocytes	20%
grands lymphocytes	10%
monocytes	8%

- Cuti Ø

13 juin 1952

- Galactosurie

	volume	gr. °/₀₀	gr. éliminés
8 - 10 h	25 cc	0	0
10 - 12 h	60 cc	41 °/₀₀	2,45
12 - 18 h	200 cc	traces	traces
18 - 8 h	200 cc	0	0
	485 cc		2,45

R. de PAUL et BUNNEL pratiquée au laboratoire de l'Hôpital Cochin est négative.

20 juin 1952

Le sérodiagnostic de leptospirose de l'Institut Pasteur est négatif.

CONCLUSION

Malgré les possibilités d'examens variés qui sont à notre disposition, il nous a été impossible, ici encore, d'identifier le germe en cause, hémocultures, sérodiagnostic, R. de PAUL et BUNNEL, étant restés négatifs. Il s'agit vraisemblablement ici d'une hépatite à virus, virus qui a également provoqué cette éruption type érythème polymorphe.

Observation N° 5 - Diagnostic : Ictère par rétention - cancer du pancréas.

U..... Max - 46 ans - plombier-couvreur.

Apparition, chez un malade de 46 ans, porteur depuis longtemps d'une hépato-mégalie irrégulière, d'un ictère d'installation régulièrement progressive, sans phénomènes douloureux, ni infectieux.

On a discuté d'abord :

1°) l'ictère rétentionnel

- ictère complet avec décoloration des selles
- la coloration typique des urines
- (les selles ayant repris une coloration normale à l'entrée à l'hôpital, cela a paru d'abord pouvoir éliminer une mitose)
- pas d'arguments en faveur d'une lithiase
- en faveur d'une echinoccochose :
  - présence de chien
  - le gros foie
  - les crises d'urticaire.

2°) l'ictère, manifestation d'une poussée de sclérose due à l'alcool.

Mais, vu

- le tableau clinique
- l'évolution
- les examens de laboratoire

) on conclut " ictère par rétention " d'origine vraisemblablement cancéreuse

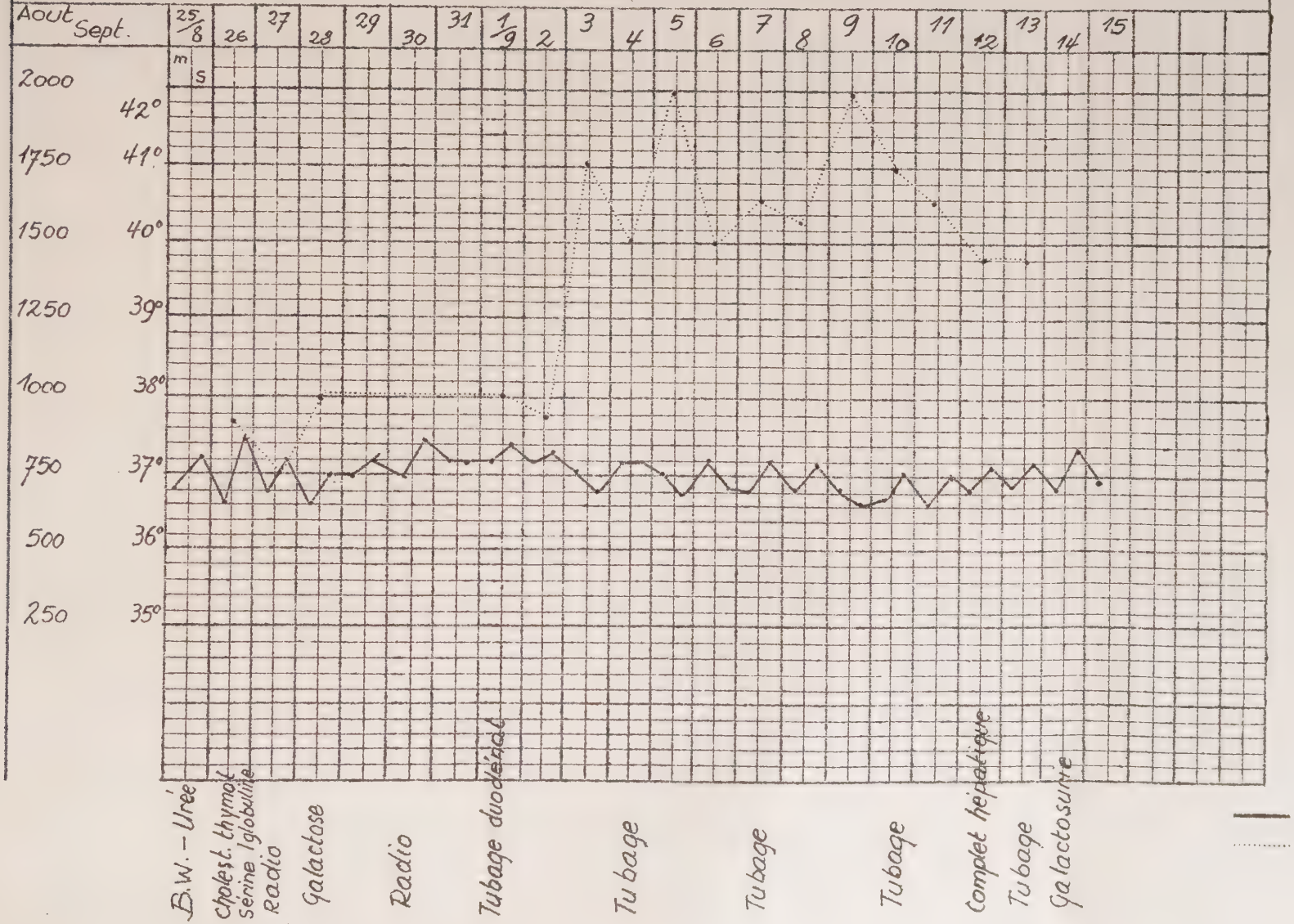
diagnostic qui a été confirmé en chirurgie.

Les examens de laboratoire :

25 août 1952

- urée 0,35 °/₀₀
- taux de prothrombine 33%
  - temps du témoin 17"
  - temps du malade 26"

Observation N° 5 - N.... Max. - 46 ans



- thymol + 73 divisions Meunier
- protides totaux 85 gr/Litre
- $\frac{\text{Sérine}}{\text{globuline}} = \frac{61}{25} = 2,54$
- Cholestérol $\frac{E}{T} = \frac{1,35}{4 \text{ gr}} = 33,7\%$

- Galactosurie

	volume	gr. °/₀₀	gr. éliminés
8 - 10 h	100 cc	9,12	0,91
10 - 12 h	50 cc	3,75	0,187
12 - 18 h	250 cc	traces	traces
18 - 8 h	700 cc	0	0
	1.100 cc		1,097

1er septembre 1952

- numération globulaire

globules rouges	3.640.000
globules blancs	8.800
hémoglobine	60%

- formule sanguine

polynucléaires neutrophiles	74%
polynucléaires éosinophiles	2%
lymphocytes	18%
monocytes	6%

19 septembre 1952

- Prothrombine 40%

Temps du témoin	17"
temps du malade	25"

- Cholestérol $\frac{E}{T} = \frac{5,00}{10,50} = 48\%$
- Thymol 123 Divisions Meunier
- Bilirubine dir. 38 unités : 152 mg %.

Galactosurie

	volume	gr. °/₀₀	gr. éliminés
8 - 10 h	60 cc	24,199	1,45
10 - 12 h	120 cc	1,55	0,18
12 - 18 h	165 cc	1,20	0,19
18 - 24 h	1.500 cc	0	-
	1.845 cc		1,82

Les compte-rendus opératoires :

26 septembre 1952 : Dr. MICHON

Gros foie - vésicule sous-tension. Induration de la tête et de l'isthme du pancréas, se prolongeant un peu sur le corps. La sensation et l'aspect évoquent au plus haut point un cancer, mais il n'y a pas de ganglions.

L'ensemble semble justifiable d'une exérèse secondaire. On décide de ces conditions une chose : Cholécystostomie simple (1er temps) et on fait les épreuves radiomanométriques.

17 octobre 1952 : Dr. BERNARD.

Constatations différentes : le pancréas est induré également dans toute la glande (tête - corps - queue). Le noyau principal qui était juxta-isthmique n'est plus perçu. L'isthme présente au contraire une consistance identique à celle du reste de la glande. Un noyau est cependant trouvé à la jonction D^2-D^3. On préfère laisser au malade sa chance. On ferme.

24 novembre 1952 : Dr. BERNARD.

Les résultats font revenir au diagnostic de cancer.

On amorce le décollement rétroduodéno-pancréatique. Les lésions maxima étant au niveau du pédicule hépatique on se porte au cholédoque pour juger des possibilités d'anastomose biliaire. Il est impossible de dissocier les éléments du pédicule : la veine porte est prise et complètement englobée. L'artère hépatique peut être disséquée et refoulée à gauche. Force est d'admettre qu'on ne pourra rien faire d'utile. Le cholédoque étant pris dès son origine, on pense qu'une anastomose au niveau de la vésicule aboutira avant peu à l'oblitération. On se résoud donc à l'hépatico-duodénostomie, rendue difficile en raison de la fixité de l'hépatique et de sa situation postérieure.

CONCLUSION

La prothrombine abaissée, serait due à un trouble d'absorption intestinale de la vitamine K par manque de sels biliaires ou une atteinte profonde de la cellule hépatique. Le rapport cholestérol $\frac{E}{T}$ est amélioré au 2e examen, alors qu'il était en faveur d'une insuffisance hépatique sévère au 1er examen. Le thymol par contre montre une aggravation de l'état hépatique.

La galactosurie est bien en faveur de l'ictère par rétention.

L'ensemble de ces épreuves et le tableau clinique nous a permis d'affirmer le diagnostic : ictère par rétention, d'origine vraisemblablement néoplasique, étiologie qui nous a d'ailleurs été confirmée par l'intervention chirurgicale.

C O M M E N T A I R E S

Par ces quelques exemples, nous voyons donc que le problème reste complexe. Certes les réactions biologiques sont d'un grand secours pour le clinicien. Elles sont en effet susceptibles de donner une vue d'ensemble sur un cas d'ictère. Toutefois, étant donné la possibilité d'hépatite secondaire venant compliquer un ictère par rétention, elles ne permettent pas toujours de trancher la question : " ictère par rétention ? " ou " ictère par hépatite ? ". Grâce à elles, il est cependant plus facile de suivre l'évolution de la maladie : elles ont donc une grande valeur pronostique.

D'autre part, s'il y a des cas précis, où des laboratoires bactériologiques compétents peuvent nous donner une réponse positive pour une hémoculture, un sérodiagnostic, il y a par contre bien des cas, où les laboratoires les mieux outillés ne possèdent pas les souches correspondantes (par exemple dans la série des para-typhoïdes, salmonelloses....) . De même, nous n'avons pas encore, à l'heure actuelle, de réaction spécifique nous permettant d'incriminer les différents virus ictérigènes, isolés jusqu'à nos jours. S'il nous est facile de dire " ictère infectieux " l'étiologie en reste le plus souvent obscure.

C O N C L U S I O N S

1°) Les ictères infectieux sont connus de longue date et, dans ces dernières années, ont repris un regain d'actualité depuis la découverte des ictères à virus.

2°) Dans l'étiologie des ictères infectieux, il y a donc, à l'heure actuelle, une gamme assez étendue, allant des germes figurés aux virus.

3°) Le diagnostic clinique des ictères infectieux est, dans la majorité des cas, relativement simple; par contre, le problème étiologique est souvent difficile à résoudre.

4°) Malgré les recherches faites dans les meilleures conditions par des laboratoires spécialisés, il n'est pas toujours aisé de mettre en évidence l'agent qui a déterminé l'ictère infectieux.

VU le Président de Thèse
signé : H. BENARD

VU le Doyen
signé : L. BINET

VU
et permis d'imprimer
Le RECTEUR
de l'Académie de Paris
signé : J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

1 - Alphonse et Junet :
" Acquisitions récentes de l'étude de l'hépatite épidémique et de son traitement.
" Transformation cirrhotique du foie au cours d'un ictère infectieux.

Rev. Foie T. V N° 2 p. 117 - 1946

2 - BENARD CAJDOS et RALBERT
Sem. Hôp. Paris 1949 N° 25 p. 12

3 - BENHAMON - DESTAING - FERRAND et GAUTHIER :

"A propos de 8 cas d'ictères apparus après traitement à la streptomycine "

Soc. méd. Hôp. Paris 1/VII/1949

4 - BRULE - COTTET
"Les troubles de la diurèse au cours des ictères "

Presse Méd. 20 octobre 1938 p. 1265.

5 - CAROLI-CACHERA-DEPARIS

"Les formes hydropiques de l'ictère catarrhal "
Paris médical 1946 p. 435.

6 - CACHIN :

"Hépatite épidémique et ses séquelles "
Sem. Hôp. 30 septembre 1949 p. 861

"Epidémiologie et prophylaxie des hépatites à virus "
Concours médical 29 septembre 1951

7 - CAROLI

"Sur les cirrhoses post. ictériques "
Bull. Ass.physio.path. Foie 2
p. 118-185 - 1946.

"Arch.Mal.App.Dig. 1949 N° 9-10 p. 954

8 - CHABROL

" Les ictères " - Masson 1932
" Les virus ictérigènes de rencontre "
Presse Méd. N° 44 - 21 septembre 1946 p. 601
" Le diagnostic biologique des ictères par la Réaction sulfo-phospho-vanillique ".
P. Méd. 13 février 1940 p. 177
" Contribution à l'histoire bactériologique des ictères épidémiques ".
Actual. Clin. et Thérap. de la pathol. du Foie-Masson 1950

9 - CHABROL - CACHIN - BLANCHARD
Presse médic. 1952 - 301 - 1944

10 - CHABROL et FALLOT
" Les enseignements des récentes épidémies d'ictères infectieux "
Paris Médical N° 24 - 14 Juin 1947.

11 - DEROT et CANIVET
" A propos des hépatites épidémiques ".
Paris Médical N° 7 - 21 février 1946 p.73-74.

12 - FINDLAY - Mac Callum
Lancet p. 301 - 1944

13 - HAVENS - "Etiology of infections hépatitis "
J.A.M.A. 1947 N° 134 p. 653
"Experimentally Tinduced infections hépatitis"
J.of.exp.med. 1946 N° 84 p. 403

14 - LEONARD-HOWELL
" Hépatite après injection de Pénicilline "
Lancet N° 5385 - 250 - 12 janvier 1946 -
p. 51-52

15 - MAC CALLUM et BRADLEY
" Transmission of infections hépatitis to human volunters "
Lancet 12 août 1944 - p. 228

16 - MOLLARET et REILLY
Soc. Méd. Hôp. Paris - 63-80 - 1947

17 - NEEFE
" Hépatite à virus " - son importance pratique ".
New-England J. méd. 1949 - t. 240 p. 445

18 - PAVEL
Traité : les ictères 1949

19 - SIEDE - MEDING - LOUZ
" Zur Aetiologie der Hepatitis epidemicae : weitere Untersuchungen zum Virusnachweis "
Klin. Wochenschrift 22 - 70 - 1943.

20 - SMITH
" Hépatite infectieuse après tâtouage ".
J.A.M.A. 1950 t. 144 p. 1074

21 - TRUMBOLI - GREINER
" Ictère du sérum homologue, maladie professionnelle ".
J.A.M.A. 1951 t. 145 p. 965.